·医学循证·

入院前使用二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者临床结局的影响：一项新 Meta 分析

何宇福[1，2]，佟文英[1，2]，王芳[1，2]，李丽霞[1，2]，何俊冰[3]，邵义明[1*]

1.523940 广东省东莞市，广东医科大学附属东莞第一医院重症医学科
2.524000 广东省湛江市，广东医科大学研究生院
3.522000 广东省揭阳市，揭阳市人民医院揭阳市医学科研中心实验室
*通信作者：邵义明，主任医师 / 教授；E-mail：sym@gdmu.edu.cn

【摘要】 **背景** 越来越多的证据表明，入院前使用二甲双胍可降低糖尿病合并脓毒症患者的死亡率，然而，二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者临床结局的影响仍存在争议，因此，有必要对现有研究进行系统回顾和荟萃分析，进一步评估二甲双胍是否有利于改善糖尿病合并脓毒症患者死亡率等临床结局。**目的** 系统评价入院前使用二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者死亡率、初始血浆乳酸水平和器官功能障碍等的影响。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、Scopus、中国生物医学文献服务系统、万方数据知识服务平台、中国知网以及其他数据库中二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者临床结局影响的相关中英文文献，试验组（MET 组）为入院前使用二甲双胍的糖尿病合并脓毒症的成年患者，对照组（NM 组）为入院前未使用二甲双胍的糖尿病合并脓毒症的成年患者，检索时限为数据库建立至 2023-03-15。由 2 名研究人员筛选、提取数据及评价文献质量后，采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 本研究共纳入 12 篇文献，共 12 320 例糖尿病合并脓毒症患者，纳入文献的纽卡斯尔 - 渥太华量表（NOS）评分为 7~8 分。Meta 分析结果显示：MET 组患者死亡率（OR=0.61，95%CI=0.46~0.80，P<0.001）、血管升压药使用量（MD=0.83，95%CI=0.69~0.98，P=0.03）低于 NM 组；MET 组与 NM 组患者初始血浆乳酸水平（MD=0.31，95%CI=-0.12~0.75，P=0.16）、血清肌酐水平（MD=-0.81，95%CI=-0.48~0.13，P=0.25）、初始血糖水平（MD=32.94，95%CI=-10.12~76.01，P=0.13）、机械通气（MD=0.90，95%CI=0.77~1.06，P=0.23）比较，差异无统计学意义。**结论** 入院前使用二甲双胍可以降低糖尿病合并脓毒症患者的死亡率，并可减少相应患者血管升压药的使用量，为二甲双胍可降低糖尿病合并脓毒症患者死亡率提供了全新的证据。但对于糖尿病合并脓毒症患者能否降低脓毒症严重程度评分以及减少去甲肾上腺素最大剂量仍有待进一步的研究。

【关键词】 糖尿病；脓毒症；二甲双胍；临床结局；死亡率；器官功能障碍；Meta 分析
【中图分类号】 R 587.1 R 195 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0347

Effects of Pre-hospital Metformin Use on Clinical Outcomes in Patients with Diabetes and Sepsis：an Updated Meta-analysis

HE Yufu[1，2]，*TONG Wenying*[1，2]，*WANG Fang*[1，2]，*LI Lixia*[1，2]，*HE Junbing*[3]，*SHAO Yiming*[1*]
1.The Intensive Care Unit，the First Affiliated Dongguan Hospital of Guangdong Medical University，Dongguan 523940，China
2.Graduate School of Guangdong Medical University，Zhanjiang 524000，China
3.Jieyang Medical Research Center，Jieyang People's Hospital，Jieyang 522000，China
**Corresponding author：SHAO Yiming，Chief physician/Professor；E-mail：sym@gdmu.edu.cn*

【Abstract】 **Background** There is growing evidence that pre-hospital use of metformin reduces mortality in patients with diabetes and sepsis；however，the effect of metformin on clinical outcomes in patients with diabetes and sepsis remains controversial. Therefore，there is a need for a systematic review and Meta-analysis of existing studies to further evaluate whether metformin can improve mortality and other clinical outcomes in patients with diabetes and sepsis. **Objective** To systematically

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82072151）
引用本文：何宇福，佟文英，王芳，等. 入院前使用二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者临床结局的影响：一项新 Meta 分析［J］. 中国全科医学，2023. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0347.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］
HE Y F，TONG W Y，WANG F，et al. Effects of pre-hospital metformin use on clinical outcomes in patients with diabetes and sepsis：an updated Meta-analysis［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.
本文数字出版日期：2023-08-30

evaluate the effects of pre-hospital metformin use on mortality, initial plasma lactate level and organ dysfunction in patients with diabetes and sepsis. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, China Biomedical Literature Service System, Wanfang, CNKI and other databases were searched by computer for Chinese and English literature on the effects of pre-hospital metformin use on clinical outcomes in patients with sepsis and diabetes from inception to March 15, 2023. The test group (MET group) involved adult patients with diabetes and sepsis received pre-hospital metformin use, and the control group (NM group) involved adult patients with diabetes and sepsis who did not receive pre-hospital metformin use. After screening, data extraction and literature quality evaluation were conducted by two researchers, Meta-analysis was performed using Revman5.3 software. **Results** A total of 12 papers were included in this study, involving 12 320 patients with diabetes and sepsis, with Newcastle-Ottawa Scale (NOS) scores of 7-8. The results of Meta-analysis showed that the mortality rate (OR=0.61, 95%CI=0.46-0.80, P<0.001) and the use of vasopressors (MD=0.83, 95%CI=0.69-0.98, P=0.03) in MET group were lower than those in NM group; there was no significant difference in initial plasma lactate level (MD=0.31, 95%CI=-0.12-0.75, P=0.16), serum creatinine level (MD=-0.81, 95%CI=-0.48-0.13, P=0.25), initial blood glucose level (MD=32.94, 95%CI=-10.12-76.01, P=0.13) and mechanical ventilation (MD=0.90, 95%CI=0.77-1.06, P=0.23) between the MET group and NM group. **Conclusion** The pre-hospital use of metformin can reduce the mortality of patients with diabetes and sepsis, and reduce the use of vasoppressors in corresponding patients, providing updated evidence that metformin can reduce the mortality of patients with diabetes and sepsis. However, whether it can reduce the sepsis severity score and reduce the maximum dose of norepinephrine in patients with diabetes and sepsis remains to be further studied.

【Key words】 Diabetes mellitus; Sepsis; Metformin; Clinical outcomes; Mortality rate; Organ dysfunction; Meta-analysis

脓毒症是一种由宿主对感染反应失调而引起的危及生命的器官功能障碍[1]。尽管目前其病理生理学机制仍未完全阐明，可能的致病因素和医源性因素等在其发生、发展过程中的具体影响也尚不清楚，但其主要的相关机制包括免疫功能紊乱、凝血功能障碍以及内皮细胞活化和功能障碍等[2-4]。因此，脓毒症往往累及多个器官系统，甚至因器官功能衰竭而导致患者死亡，内皮细胞活化和功能障碍介导的内皮细胞通透性增加也被认为是疾病进展为脓毒性休克的关键因素之一[5-6]。

2 型糖尿病（type 2 diabetes，T2D）和肥胖是全球严重的公共卫生问题，在中国的负担也日益严重，预计2020—2030 年，20~79 岁成年人糖尿病患病率将从 8.2% 增加到 9.7%[7]。糖尿病与感染和脓毒症易感性的增加有关。然而脓毒症患者死亡率是否受糖尿病因素的影响，目前研究结果仍存在矛盾，脓毒症患者严格控制血糖的益处有待进一步验证[8-9]。

二甲双胍是治疗绝大多数 T2D 的一线药物，可以减少葡萄糖的吸收，改善胰岛素敏感性，并抑制肝脏糖异生[10]。除降糖作用外，还有证据表明二甲双胍可以通过抑制炎症因子的表达发挥抗炎作用[11-14]。有研究表明二甲双胍通过抑制 AMP 依赖的蛋白激酶（5′-monophosphate-activated protein kinase，AMPK）和 p38 MAP 激酶的激活，从而降低白介素 6（interleukin-6，IL-6）的表达，抑制肠道中的炎症信号[11]。此外，多项研究表明，某些药物或小分子化合物激活 AMPK 对动物实验性脓毒症具有保护作用[15-17]，表明 AMPK 在脓毒症的发病机制中起着不可或缺的作用，也是介导二甲双胍缓解脓毒症炎症反应药理作用的主要靶点。

最近的研究表明，二甲双胍似乎有机会控制 SARS-CoV-2 感染继发的细胞炎症因子风暴，在感染过程中具有潜在保护作用，表明现在或既往使用二甲双胍与更好的临床结局相关[18]。YANG 等[19]的研究表明，入院前服用二甲双胍与患者 30 d 死亡率可降低 39%。另外，未服用二甲双胍的患者在 28 d 内死亡的风险是服用二甲双胍患者的 2.5 倍[20]。然而，一些研究表明，在糖尿病合并脓毒症患者中，服用二甲双胍与脓毒症结局或宿主反应的改变无关[20-22]。因此，二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者临床结局的影响存在争议，本文旨在通过 Meta 分析，综合多个研究客观评价二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者死亡率、脓毒症严重程度评分、初始乳酸水平、血清肌酐水平、肾脏替代疗法、急性肾损伤、机械通气、血管升压药的使用量、去甲肾上腺素最大剂量、初始血糖水平等临床结局的影响，以评估二甲双胍是否有利于改善糖尿病合并脓毒症患者预后。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、Scopus、中国生物医学文献服务系统、万方数据知识服务平台、中国知网以及其他数据库已发表的相关中英文文献，检索时限为数据库建立至 2023-03-15。英文以“sepsis、Critically ill patients、metformin”等为关键词，中文以“脓毒症、危重症、二甲双胍”等为关键词进行检索，并通过手工检索纳入研

究及相关综述的参考文献等方式收集符合纳入标准的文献。由 2 名研究人员筛选、提取数据及评价文献质量后，采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准：（1）研究类型为观察性研究或符合条件的临床试验；（2）试验组（MET 组）为入院前使用二甲双胍的糖尿病合并脓毒症的成年患者；（3）对照组（NM 组）为入院前未使用二甲双胍的糖尿病合并脓毒症的成年患者；（4）纳入的研究记录了糖尿病合并脓毒症患者的死亡率；（5）原始文献中的数据如均数、标准差、样本量等能够直接提取或经转换后得出。

1.2.2 排除标准：（1）非观察性研究或不符合条件的临床试验、重复发表或译文以及无法提取数据的文献、动物实验等；（2）综述、系统评价及 Meta 分析类文献；（3）数据未报告或数据无法转换的相关研究；（4）会议摘要、评论文章或案例报道；（5）无相关临床结局或脓毒症患者合并其他疾病的文章；（6）无关文献或文献质量评分较低的文献。

1.3 资料提取与质量评价

2 名研究者独立对文献资料进行筛选，根据纳入及排除标准进行资料提取与质量评价，为纳入的前瞻性研究试验提取信息。提取资料包括：第一作者、发表时间、研究类型、国家、样本量、研究周期、主要观察指标、NOS 评分等。如有分歧，则查找原文献证据或咨询文献作者，或咨询其他研究者意见达成一致。

采用纽卡斯尔－渥太华量表（Newcastle-Ottawa Scale，NOS）评估所纳入文献研究的偏倚风险[23]，包括研究人群选择、组间可比性、结果测量，NOS 评分范围为 0~9 分。由 2 名研究者独立进行评估，若有分歧则请第 3 名研究者进行协助，7~9 分被认为是高质量研究（低偏倚风险）。

1.4 统计学方法

应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析，系统评价入院前使用二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者死亡率、高乳酸血症和器官功能障碍影响。计量资料采用均数差（*MD*）为效应指标，计数资料采用比值比（*OR*）为效应指标，各效应量均以 95%*CI* 表示。用 χ^2 检验和 I^2 值进行异质性检验，当 I^2>50%、P ≤ 0.1 时表明研究具有异质性，采用随机效应模型计算合并统计量，并探索异质性的来源；否则，采用固定效应模型。将 Meta 分析结果进行比较，观察结果是否具有统计学意义，以 P<0.05 为差异有统计学意义。当文献数量超过 10 篇时应用漏斗图分析文章偏倚性风险。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索出相关文献 1 014 篇，其中包括 PubMed 171 篇、Embase 774 篇、Cochrane Library 42 篇、Web of science 15 篇、Scopus 12 篇。经查重、阅读题目和摘要等逐层筛选后，最终纳入 11 篇[19-20，22，24-31]回顾性队列研究以及 1 篇[21]前瞻性观察研究。文献筛选流程和结果见图 1。

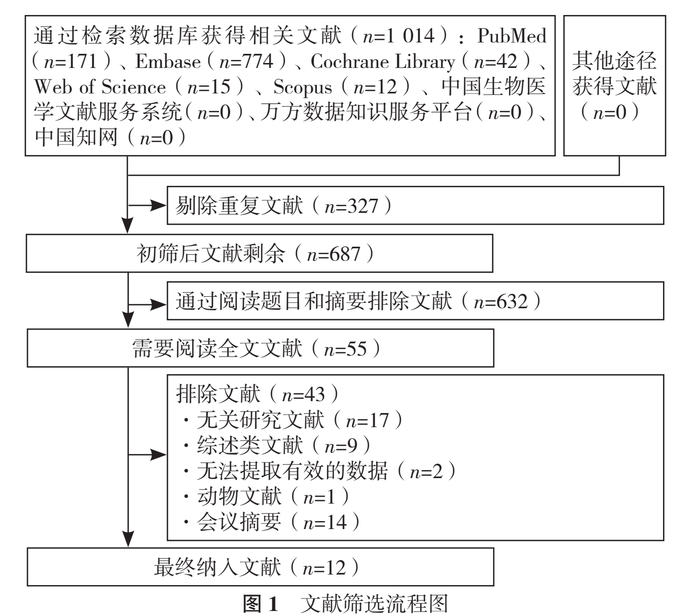


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Document screening flow chart

2.2 纳入研究的基本特征及风险偏倚评价结果

12 篇文献发表于 2011—2022 年，共纳入脓毒症患者 12 320 例，其中 MET 组 2 880 例，NM 组 9 440 例。其中 8 篇[20，22，24-25，27-30]为单中心研究，4 篇[19，21，26，31]为多中心研究；研究周期为 20~132 个月，NOS 评分为 7~8 分。研究主要观察指标为糖尿病合并脓毒症患者死亡率，次要观察指标包括脓毒症严重程度评分、初始乳酸水平、血清肌酐水平、肾脏替代疗法、急性肾损伤、机械通气、血管升压药的使用量、去甲肾上腺素最大剂量、初始血糖水平等。文献基本特征见表 1，文献质量评价及偏倚风险评价结果见图 2、3。

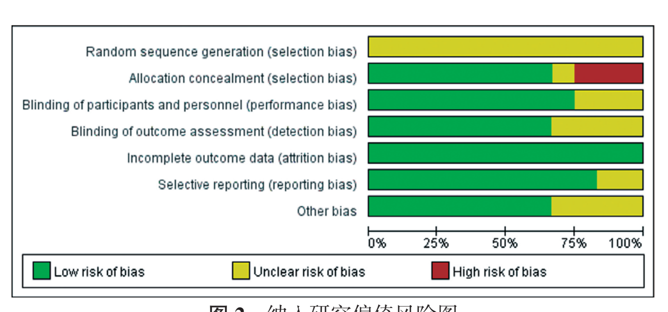


图 2 纳入研究偏倚风险图

Figure 2 Risk of bias graph for included studies

2.3 Meta 分析结果

表 1 纳入文献基本特征

Table 1 Basic characteristics of included literature

第一作者	发表时间（年）	研究类型	国家	多中心/单中心	诊断	样本量		研究周期（月）	主要观察指标	次要观察指标	NOS评分（分）
						MET组	NM组				
SCALE[24]	2011	RC	英国	单中心	脓毒症	12	53	43	LA发生率	初始乳酸浓度	7
GREEN[20]	2012	RC	美国	单中心	脓毒症	192	1 755	20	28 d死亡率	脓毒症严重程度评分、初始乳酸浓度、血清肌酐水平、初始血糖水平	8
HLOCHO[25]	2012	RC	捷克共和国	单中心	感染性休克	4	21	31	死亡率	初始乳酸浓度	7
CHRISTIANSEN[26]	2013	RC	丹麦	多中心	糖尿病；脓毒症	73	182	84	30 d死亡率	初始血糖水平	8
VAN[21]	2016	PO	荷兰	多中心	脓毒症	114	127	31	住院死亡率	脓毒症严重程度评分、初始乳酸水平、急性肾损伤、升压药的使用或去甲肾上腺素最大剂量、初始血糖水平	7
DOENYAS[27]	2016	RC	以色列	单中心	感染性休克	44	118	30	住院死亡率	脓毒症严重程度评分、初始乳酸水平、血清肌酐水平、肾脏替代疗法、急性肾损伤	8
PARK[28]	2017	RC	韩国	单中心	严重脓毒症；感染性休克	71	1 247	73	28 d死亡率	脓毒症严重程度评分、初始乳酸水平、血清肌酐水平、升压药的使用或去甲肾上腺素最大剂量、初始血糖水平	8
JOCHMANS[29]	2017	RC	法国	单中心	感染性休克	52	79	38	住院死亡率	脓毒症严重程度评分、初始乳酸水平、血清肌酐水平、肾脏替代疗法、急性肾损伤、升压药的使用或去甲肾上腺素最大剂量	8
CHEN[22]	2019	RC	中国台湾	单中心	脓毒症；菌血症	198	392	84	28 d死亡率	初始乳酸水平、血清肌酐水平	8
OH[30]	2020	RC	韩国	单中心	脓毒症	1 045	1 467	48	30 d死亡率	—	8
YANG[19]	2021	RC	中国	多中心	脓毒症	476	1 907	132	30 d死亡率	脓毒症严重程度评分、初始乳酸水平、肾脏替代疗法、升压药的使用或去甲肾上腺素最大剂量、初始血糖水平	7
GOMEZ[31]	2022	RC	美国	多中心	脓毒症	599	2 092	74	90 d死亡率	急性肾损伤	8

注：RC= 回顾性队列，PO= 前瞻性观察研究，MET= 二甲双胍，NM= 非二甲双胍，LA= 乳酸性酸中毒，NOS= 纽卡斯尔－渥太华量表；—表示无相关资料。

2.3.1 二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者死亡率的影响：共 12 篇文献[19-22，24-31]报道了二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者死亡率的影响，各研究间存在统计学异质性（$P<0.001$，$I^2=75\%$），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，MET 组患者死亡率低于 NM 组，差异有统计学意义（$OR=0.61$，95%CI=0.46~0.80，$P<0.001$），见图 4。

2.3.2 二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者初始血浆乳酸水平的影响：共 8 篇文献[19-22，24-25，29]报道了二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者初始血浆乳酸水平的影响，各研究间存在统计学异质性（$P<0.001$，$I^2=69\%$），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，MET 组与 NM 组患者初始血浆乳酸水平比较，差异无统计学意义（$MD=0.31$，95%CI=-0.12~0.75，$P=0.16$），见图 5。

2.3.3 二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者血清肌酐水平的影响：共 5 篇文献[20，22，27-29]报道了二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者血清肌酐水平的影响，各研究间存在统计学异质性（$P=0.002$，$I^2=76\%$），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，MET 组与 NM 组患者血清肌酐水平比较，差异无统计学意义（$MD=-0.18$，95%CI=-0.48~0.13，$P=0.25$），见图 6。

2.3.4 二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者初始血糖水平的影响：共 4 篇文献[19-21，28]报道了二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者初始血糖水平的影响，各研究间存在统计学异质性（$P<0.001$，$I^2=96\%$），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，MET 组与 NM 组患者初始血糖水平比较，差异无统计学意义（$MD=32.94$，95%CI=-10.12~76.01，$P=0.13$），见图 7。

2.3.5 二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者机械通气的影响：共 4 篇文献[19，21，28-29]报道了二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者机械通气的影响，各研究间存在统计学异质性（$P=0.58$，$I^2=0$），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，MET 组与 NM 组患者机械通气比较，差异无统计学意义（$MD=0.90$，95%CI=0.77~1.06，$P=0.23$），

见图 8。

2.3.6 二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者脓毒症严重程度评分的影响：共 6 篇文献[19-21，27-29]报道了二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者脓毒症严重程度评分的影响，但每项研究所使用的评分均不同，包括急性生理和慢性健康状况评估系统（Acute Physiology and Chronic Health Evaluation，APACHE）Ⅱ、APACHE Ⅳ、序贯器官衰竭估计评分以及 PIRO（易感性、感染打击、反应和器官功能障碍）评分等。因此，无法进行合并比较。

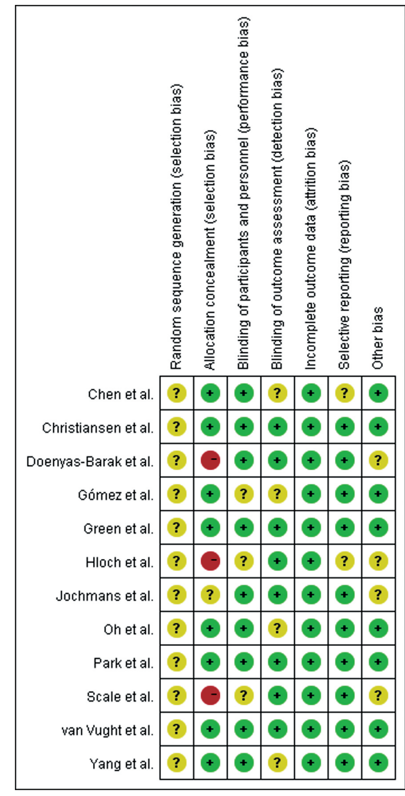


图 3 纳入研究偏倚风险汇总图

Figure 3 Risk of bias summary for included studies

Study or Subgroup	Metformin Events	Metformin Total	No Metformin Events	No Metformin Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Chen et al.	35	198	84	392	10.3%	0.79 [0.51, 1.22]
Christiansen et al.	30	73	95	182	9.0%	0.64 [0.37, 1.11]
Doenyas-Barak et al.	25	44	104	118	6.2%	0.18 [0.08, 0.40]
Gómez et al.	71	599	475	2092	12.4%	0.46 [0.35, 0.60]
Green et al.	15	192	290	1755	9.1%	0.43 [0.25, 0.74]
Hloch et al.	3	4	16	21	1.1%	0.94 [0.08, 11.15]
Jochmans et al.	20	52	33	79	7.2%	0.87 [0.43, 1.78]
Oh et al.	389	1045	551	1467	13.4%	0.99 [0.84, 1.16]
Park et al.	7	71	166	1247	6.4%	0.71 [0.32, 1.58]
Scale et al.	6	12	31	53	3.5%	0.71 [0.20, 2.49]
van Vught et al.	41	114	54	127	9.3%	0.76 [0.45, 1.28]
Yang et al.	62	476	418	1907	12.1%	0.53 [0.40, 0.71]
Total (95% CI)		**2880**		**9440**	**100.0%**	**0.61 [0.46, 0.80]**
Total events	704		2317			

Heterogeneity: Tau² = 0.14; Chi² = 44.86, df = 11 (P < 0.00001); I² = 75%
Test for overall effect: Z = 3.54 (P = 0.0004)

0.01 0.1 1 10 100
Favours Metformin Favours No Metformin

图 4 MET 组与 NM 组患者死亡率比较森林图

Figure 4 Forest plot comparing mortality between MET and NM patients

Study or Subgroup	Metformin Mean	Metformin SD	Metformin Total	No Metformin Mean	No Metformin SD	No Metformin Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Chen et al.	4.7	4.1	198	3.8	3.4	392	17.5%	0.90 [0.24, 1.56]
Doenyas-Barak et al.	12.7	3.9	44	12.7	5	118	6.8%	0.00 [-1.46, 1.46]
Green et al.	2.2	1.6	192	1.9	1.5	1755	27.0%	0.30 [0.06, 0.54]
Hloch et al.	16.4	6.8	4	12.5	5.7	21	0.4%	3.90 [-3.20, 11.00]
Jochmans et al.	4.5	6.6	52	1.4	1.8	79	4.7%	3.10 [1.26, 4.94]
Scale et al.	9.5	4.4	12	9.1	4.2	10	1.4%	0.40 [-3.20, 4.00]
van Vught et al.	2.7	2.9	114	3.3	3.1	127	15.5%	-0.60 [-1.36, 0.16]
Yang et al.	2.4	2.5	476	2.4	2.3	1907	26.8%	0.00 [-0.25, 0.25]
Total (95% CI)			**1092**			**4409**	**100.0%**	**0.31 [-0.12, 0.75]**

Heterogeneity: Tau² = 0.17; Chi² = 22.45, df = 7 (P = 0.002); I² = 69%
Test for overall effect: Z = 1.40 (P = 0.16)

-100 -50 0 50 100
Favours Metformin Favours No Metformin

图 5 MET 组与 NM 组患者初始血浆乳酸水平比较森林图

Figure 5 Forest plot comparing initial plasma lactate levels between MET group and NM group

2.3.7 二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者血管升压药的使用情况的影响：共 4 篇文献[19，21，28-29]报道了二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者血管升压药使用的影响，其中只有 1 篇文献[29]报道了去甲肾上腺素的最大剂量，无法进行数据分析，3 篇文献[19，21，28]报道了血管升压药的使用情况，研究间存在统计学异质性（P=0.004，I^2=82%），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，MET 组患者血管升压药使用量低于 NM 组，差异有统计学意义（MD=0.83，95%CI=0.69~0.98，P=0.03），见图 9。

2.4 偏倚分析

对报道糖尿病合并脓毒症患者死亡率的研究进行漏斗图分析，由漏斗图（图 10）可以看出，纳入的研究在轴线两侧基本对称分布，发表偏倚较低。

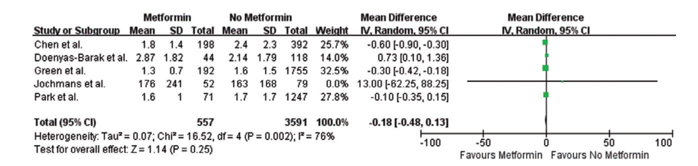


图 6 MET 组与 NM 组患者血清肌酐水平比较森林图

Figure 6 Forest plot comparing serum creatinine levels in MET group and NM group

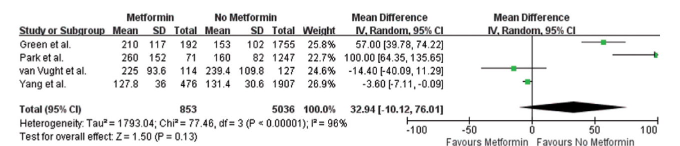


图 7 MET 组与 NM 组患者初始血糖水平比较森林图

Figure 7 Forest plot comparing initial blood glucose levels between MET group and NM group

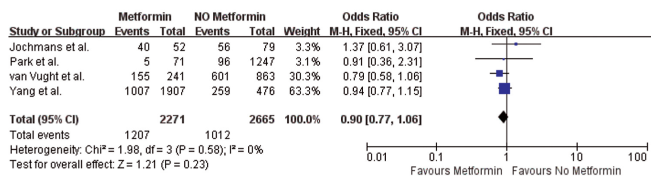


图 8 MET 组与 NM 组患者机械通气比较森林图

Figure 8 Forest plot comparing mechanical ventilation between MET group and NM group

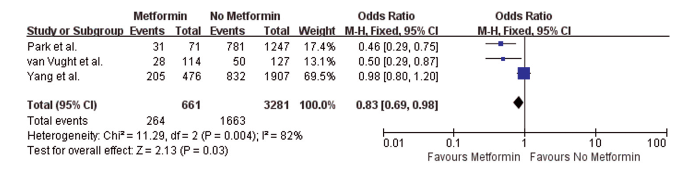


图 9 MET 组与 NM 组患者血管升压药使用情况比较森林图

Figure 9 Forest plot comparing use of vasopressors between MET group and NM group

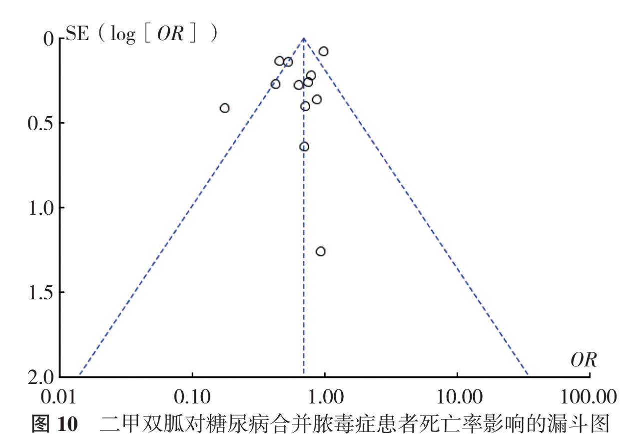


图 10 二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者死亡率影响的漏斗图

Figure 10 Funnel plot of the effect of metformin on mortality in patients with diabetes and sepsis

3 讨论

二甲双胍是一种常用的治疗糖尿病的一种药物，可能对糖尿病合并脓毒症患者具有潜在的治疗作用。二甲双胍通过减少葡萄糖的吸收，改善胰岛素敏感性，并抑制肝脏糖异生[10]，并可抑制炎症因子 IL-6 等的表达发挥抗炎作用[11-14]，也是介导二甲双胍缓解脓毒症炎症反应药理作用的主要靶点。更有望控制 SARS-CoV-2 感染继发的细胞炎症因子风暴，在感染过程中具有潜在保护作用，表现出更好的临床结局[18]。然而，在糖尿病合并脓毒症患者中，服用二甲双胍与脓毒症患者死亡率等临床结局无统计学差异，并与宿主反应改变无关[20-22, 30]。由于二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者临床结局的影响存在争议，我们通过 Meta 分析，研究了二甲双胍对糖尿病合并脓毒症患者脓毒症严重程度评分、初始乳酸浓度、血清肌酐浓度或需要肾脏替代疗法或急性肾损伤患者、需要机械通气患者、升压药物的使用或去甲肾上腺素最大剂量、患者初始血糖等相关临床指标影响，进一步解释二甲双胍是否有利于改善糖尿病合并脓毒症患者预后的问题。

本研究共纳入 12 篇文献，共 12 320 例糖尿病合并脓毒症患者，对糖尿病合并脓毒症患者入院前是否使用二甲双胍与死亡率、脓毒症严重程度评分、初始乳酸水平、血清肌酐水平、肾脏替代疗法、急性肾损伤、机械通气、血管升压药的使用、去甲肾上腺素最大剂量、初始血糖水平等临床结局之间关系进行了全面的 Meta 分析。Meta 分析结果显示：MET 组患者死亡率、血管升压药使用量低于 NM 组（$P<0.05$）；MET 组与 NM 组患者初始血浆乳酸水平、血清肌酐水平、初始血糖水平、机械通气比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。既往有研究报道，入院前是否使用二甲双胍与糖尿病合并脓毒症患者死亡率之间没有显著差异[21-22, 25, 28-30]。然而，另外一些研究报道入院前使用二甲双胍可以显著降低糖尿病合并脓毒症患者 30 d 死亡率[19-20, 26]。因此，入院前是否使用二甲双胍与糖尿病合并脓毒症患者死亡率之间的关系仍存在争议。一项大样本临床研究报道，二甲双胍与糖尿病合并脓毒症患者 30 d 死亡率之间没有显著相关性[30]，而新的研究表明二甲双胍与糖尿病合并脓毒症患者 90 d 死亡率的降低显著相关[31]。随后，在一项纳入 8 195 例患者的 Meta 分析提示，入院前使用二甲双胍可以降低糖尿病脓毒病患者的死亡率，因此，尽管目前现有的文献结论仍存在争议。但从本次 Meta 分析研究结果分析，入院前使用二甲双胍可以降低糖尿病合并脓毒症患者的死亡率，并发现可以减少相应患者血管升压药的使用量，但无法证实二甲双胍是否能降低糖尿病合并脓毒症患者的初始血浆乳酸、血清肌酐、初始血糖水平以及减少肾脏替代疗法、急性肾损伤、机械通气的比率，此外，对于糖尿病合并脓毒症患者能否降低脓毒症严重程度评分以及减少去甲肾上腺素最大剂量仍有待进一步的研究。

到目前为止，入院前使用二甲双胍与降低糖尿病合并脓毒症患者死亡率相关的机制尚不清楚。越来越多的证据表明二甲双胍可以在很大程度上改善 T 淋巴细胞自噬和线粒体功能，并可改善血糖以及慢性炎症[14, 32]，并可以通过降低促炎细胞因子 IL-6 和肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）的血清水平减轻炎症反应[14, 33]。另外，二甲双胍还可能通过抑制电子传递链复合体Ⅰ，增加腺苷 5′-单磷酸（AMP）：腺苷三磷酸（ATP）/ 腺苷二磷酸（ADP）：ATP 的比值，从而诱导 AMPK 激活，并减轻炎症，干扰其他分子过程[11, 15-17, 34]。此外，二甲双胍可能在多种感染性疾病的治疗中具有潜在作用。实验室研究表明，该药对多种病原体有效，包括螺旋旋毛虫、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒和人类免疫缺陷病毒[35]。因此，二甲双胍的抗菌作用可能对糖尿病合并脓毒症患者是有益的，并改善入院前使用二甲双胍的糖尿病合并脓毒症患者死亡率等临床结局。

Meta 分析是一种对某个主题进行多项研究综合统计分析的方法。当每项研究结果之间的差异大于预期时，表明 Meta 分析的汇总结果存在统计学异质性。本研究的异质性可能来源于研究样本量、初始乳酸水平以及联合使用其他抗糖尿病药物等。在本次 Meta 分析中，纳入研究的偏倚风险评估显示低风险偏倚，发表偏倚较低。

本研究进行了全面的文献检索，纳入 12 项研究，共纳入脓毒症患者 12 320 例，样本量大，使得结果更有说服力。但也存在一定的局限性：首先，有可能忽略 Meta 分析的有效性，需要开展更多高质量、大样本研究进一步验证。其次，大多数原始研究没有说明二甲双胍的使用剂量以及是否联合使用了其他抗糖尿病药物。

因此，入院前使用不同剂量的二甲双胍和其他降糖药是否会影响糖尿病合并脓毒症患者的疗效尚未明确。最后，本研究纳入的文献仅限于中英文发表的研究。因此，不能排除存在发表偏倚的可能。

综上所述，该项 Meta 分析表明，二甲双胍可能对糖尿病合并脓毒症患者中具有治疗潜力，入院前使用二甲双胍可能与糖尿病合并脓毒症患者死亡率下降以及血管升压药的使用量的减少有关。但仍无法证实二甲双胍是否能降低糖尿病合并脓毒症患者的初始血浆乳酸、血清肌酐、初始血糖水平水平以及减少肾脏替代疗法、急性肾损伤、机械通气的比率。此外，对于糖尿病合并脓毒症患者能否降低脓毒症严重程度评分、减少去甲肾上腺素最大剂量等与器官功能障碍相关临床结局指标之间的关系仍然需要高质量的研究提供更有力的支持。从而深入探索二甲双胍降低糖尿病合并脓毒症患者死亡率的具体机制。此外，在未来的临床研究中，应研究二甲双胍在糖尿病合并脓毒症患者中的应用剂量范围以及使用时间等。

作者贡献：何宇福负责研究的实施与可行性分析、文章的修订和审校；佟文英、王芳负责资料收集与整理分类；李丽霞负责监督管理和结果的分析与解释；何俊冰负责数据分析和统计学处理；邵义明负责文章的构思与设计、论文撰写，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] SINGER M，DEUTSCHMAN C S，SEYMOUR C W，et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock（sepsis-3）[J]. JAMA，2016，315（8）：801-810. DOI：10.1001/jama.2016.0287.

[2] BELTRÁN-GARCÍA J，OSCA-VERDEGAL R，JÁVEGA B，et al. Characterization of early peripheral immune responses in patients with sepsis and septic shock [J]. Biomedicines，2022，10（3）：525. DOI：10.3390/biomedicines10030525.

[3] RITTIRSCH D，FLIERL M A，WARD P A. Harmful molecular mechanisms in sepsis [J]. Nat Rev Immunol，2008，8（10）：776-787. DOI：10.1038/nri2402.

[4] DAVIAUD F，GRIMALDI D，DECHARTRES A，et al. Timing and causes of death in septic shock [J]. Ann Intensive Care，2015，5（1）：16. DOI：10.1186/s13613-015-0058-8.

[5] 冒秀宏，孙卫和，汪涛，等. 血清发育内皮细胞基因 -1、组织激肽释放酶结合蛋白对脓毒症患者病情严重程度及预后评估研究 [J]. 创伤与急危重病医学，2020，8（4）：263-266. DOI：10.16048/j.issn.2095-5561.2020.04.12.

[6] RAIA L，ZAFRANI L. Endothelial activation and microcirculatory disorders in sepsis [J]. Front Med，2022，9：907992. DOI：10.3389/fmed.2022.907992.

[7] LIU J L，LIU M，CHAI Z L，et al. Projected rapid growth in diabetes disease burden and economic burden in China：a spatio-temporal study from 2020 to 2030 [J]. Lancet Reg Heath West Pac，2023，33：100700. DOI：10.1016/j.lanwpc.2023.100700.

[8] KOH G C K W，PEACOCK S J，VAN DER POLL T，et al. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis，2012，31（4）：379-388. DOI：10.1007/s10096-011-1337-4.

[9] SCHUETZ P，JONES A E，HOWELL M D，et al. Diabetes is not associated with increased mortality in emergency department patients with sepsis [J]. Ann Emerg Med，2011，58（5）：438-444. DOI：10.1016/j.annemergmed.2011.03.052.

[10] GRAHAM G G，PUNT J，ARORA M，et al. Clinical pharmacokinetics of metformin [J]. Clin Pharmacokinet，2011，50（2）：81-98. DOI：10.2165/11534750-000000000-00000.

[11] DI FUSCO D，DINALLO V，MONTELEONE I，et al. Metformin inhibits inflammatory signals in the gut by controlling AMPK and p38 MAP kinase activation [J]. Clin Sci，2018，132（11）：1155-1168. DOI：10.1042/CS20180167.

[12] FEI Q，MA H，ZOU J，et al. Metformin protects against ischaemic myocardial injury by alleviating autophagy-ROS-NLRP3-mediated inflammatory response in macrophages [J]. J Mol Cell Cardiol，2020，145：1-13. DOI：10.1016/j.yjmcc.2020.05.016.

[13] JIA Y F，CUI R X，WANG C，et al. Metformin protects against intestinal ischemia-reperfusion injury and cell pyroptosis via TXNIP-NLRP3-GSDMD pathway [J]. Redox Biol，2020，32：101534. DOI：10.1016/j.redox.2020.101534.

[14] CAMERON A R，MORRISON V L，LEVIN D，et al. Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status [J]. Circ Res，2016，119（5）：652-665. DOI：10.1161/CIRCRESAHA.116.308445.

[15] LIU P，LI M，WU W，et al. Protective effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on sepsis via the AMPK/mTOR pathway [J]. Pharm Biol，2023，61（1）：306-315. DOI：10.1080/13880209.2023.2168018.

[16] ZHAO H D，CHEN Y，QIAN L，et al. Lycorine protects against septic myocardial injury by activating AMPK-related pathways [J]. Free Radic Biol Med，2023，197：1-14. DOI：10.1016/j.freeradbiomed.2023.01.010.

[17] LIU B，SU H L. Luteolin improves vasoconstriction function and survival of septic mice via AMPK/NF-κB pathway [J]. Heliyon，2023，9（2）：e13330. DOI：10.1016/j.heliyon.2023.e13330.

[18] PEDROSA A R，MARTINS D C，RIZZO M，et al. Metformin in SARS-CoV-2 infection：a hidden path – from altered inflammation to reduced mortality. A review from the literature [J]. J Diabetes Complications，2023，37（2）：108391. DOI：10.1016/j.jdiacomp.2022.108391.

[19] YANG Q L，ZHENG J Z，CHEN W Y，et al. Association between preadmission metformin use and outcomes in intensive care unit patients with sepsis and type 2 diabetes：a cohort study [J]. Front Med，2021，8：640785. DOI：10.3389/fmed.2021.640785.

[20] GREEN J P，BERGER T，GARG N，et al. Impact of metformin use on the prognostic value of lactate in sepsis [J]. Am J Emerg Med，2012，30（9）：1667-1673. DOI：10.1016/j.ajem.2012.01.014.

[21] VAN VUGHT L A，SCICLUNA B P，HOOGENDIJK A J，et al.



Association of diabetes and diabetes treatment with the host response in critically ill sepsis patients［J］. Crit Care，2016，20（1）：1-15. DOI：10.1186/s13054-016-1429-8.

［22］CHEN F C，KUNG C T，CHENG H H，et al. Metformin affects serum lactate levels in predicting mortality of patients with sepsis and bacteremia［J］. J Clin Med，2019，8（3）：318. DOI：10.3390/jcm8030318.

［23］STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses［J］. Eur J Epidemiol，2010，25（9）：603-605. DOI：10.1007/s10654-010-9491-z.

［24］SCALE T，HARVEY J N. Diabetes，metformin and lactic acidosis［J］. Clin Endocrinol，2011，74（2）：191-196. DOI：10.1111/j.1365-2265.2010.03891.x.

［25］HLOCH O，CHARVAT J，MASOPUST J，et al. Lactic acidosis in medical ICU – the role of diabetes mellitus and metformin［J］. Neuro Endocrinol Lett，2012，33（8）：792-795.

［26］CHRISTIANSEN C，JOHANSEN M，CHRISTENSEN S，et al. Preadmission metformin use and mortality among intensive care patients with diabetes：a cohort study［J］. Crit Care Lond Engl，2013，17（5）：R192. DOI：10.1186/cc12886.

［27］DOENYAS-BARAK K，BEBERASHVILI I，MARCUS R，et al. Lactic acidosis and severe septic shock in metformin users：a cohort study［J］. Crit Care，2016，20：10. DOI：10.1186/s13054-015-1180-6.

［28］PARK J，HWANG S Y，JO I J，et al. Impact of metformin use on lactate kinetics in patients with severe sepsis and septic shock［J］. Shock，2017，47（5）：582-587. DOI：10.1097/shk.0000000000000782.

［29］JOCHMANS S，ALPHONSINE J E，CHELLY J，et al. Does metformin exposure before ICU stay have any impact on patients' outcome? A retrospective cohort study of diabetic patients［J］. Ann Intensive Care，2017，7（1）：116. DOI：10.1186/s13613-017-0336-8.

［30］OH T K，SONG I A. Association between prior metformin therapy and sepsis in diabetes patients：a nationwide sample cohort study［J］. J Anesth，2020，34（3）：358-366. DOI：10.1007/s00540-020-02753-3.

［31］GÓMEZ H，DEL RIO-PERTUZ G，PRIYANKA P，et al. Association of metformin use during hospitalization and mortality in critically ill adults with type 2 diabetes mellitus and sepsis［J］. Crit Care Med，2022，50（6）：935-944. DOI：10.1097/CCM.0000000000005468.

［32］MALÍNSKÁ H，OLIYARNYK O，ŠKOP V，et al. Effects of metformin on tissue oxidative and dicarbonyl stress in transgenic spontaneously hypertensive rats expressing human C-reactive protein［J］. PLoS One，2016，11（3）：e0150924. DOI：10.1371/journal.pone.0150924.

［33］JING Y Y，WU F，LI D，et al. Metformin improves obesity-associated inflammation by altering macrophages polarization［J］. Mol Cell Endocrinol，2018，461：256-264. DOI：10.1016/j.mce.2017.09.025.

［34］RENA G，HARDIE D G，PEARSON E R. The mechanisms of action of metformin［J］. Diabetologia，2017，60（9）：1577-1585. DOI：10.1007/s00125-017-4342-z.

［35］MALIK F，MEHDI S F，ALI H，et al. Is metformin poised for a second career as an antimicrobial?［J］. Diabetes/Metabolism Res Rev，2018，34（4）：e2975. DOI：10.1002/dmrr.2975.

（收稿日期：2023-06-13；修回日期：2023-08-22）

（本文编辑：康艳辉）